

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Hohenfellner)

**TESTOSTERON-STOFFWECHSEL IM
PROSTATAADENOM DES MENSCHEN:
BEEINFLUSSUNG DER DIHYDROTESTOSTERON-
BILDUNG IN VITRO DURCH PROGESTERON**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Klose
Changchun

Mainz 1973

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
(Direktor: Professor Dr. R. Hohenfellner)

TESTOSTERON-STOFFWECHSEL IM PROSTATAADENOM DES MENSCHEN:
BEEINFLUSSUNG DER DIHYDROTESTOSTERON-BILDUNG IN VITRO
DURCH PROGESTERON

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

KLAUS KLOSE

Changchun

MAINZ 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf
Referent: Professor Dr. F. Orestano
Korreferent: Professor Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.1973

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A EINLEITUNG	1
1. Allgemeines	1
2. Anatomie und Pathologie der Prostata	2
3. Wachstumsphasen der Prostata	4
4. Die androgenen Hormone	6
5. Biosynthese der Androgene	6
6. Transport der Androgene im Blut	9
7. Stoffwechsel des Testosterons in den Ziel-Organen	12
8. Bindung der Androgene an Rezeptoren	16
9. Arbeitshypothese	13
 B MATERIAL UND METHODE	 18
1. Biologisches Material und Reagenzien	18
2. Versuchsgruppen	20
3. Methode	20
4. Statistisches Verfahren	24
5. Kritische Beurteilung der Methode	25
 C ERGEBNISSE	 27
1. Meßfehlerbestimmung	27
2. Wirkung des Progesterons in vitro	28
 D DISKUSSION	 33
 E ZUSAMMENFASSUNG	 35
 F LITERATURVERZEICHNIS	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0063

A EINLEITUNG

1. Allgemeines

Das Prostatacarcinom und das Prostataadenom stellen häufige Erkrankungen innerhalb des urologischen Krankengutes dar und kommen vorzugsweise im höheren Lebensalter des Mannes vor. Die steigende Lebenserwartung und die Verbesserung der diagnostischen Methoden läßt ein weiteres Ansteigen der Morbidität erwarten (Orestano, 1972). Die Erforschung der Ursachen dieser Erkrankungen stößt auf Hindernisse, die zum einen durch den Mangel an normalem menschlichen Prostatagewebe, zum anderen durch das Fehlen eines geeigneten tierexperimentellen Modelles bedingt sind. Carcinome der Prostata stellen im Tierreich eine Rarität dar (Moore, 1947). Das spontan oder künstlich induzierte Prostataadenom des Hundes unterscheidet sich in seinem histologischen Charakter geringfügig von dem des Menschen (Gloyna et al, 1970). Die meisten Erkenntnisse über den Stoffwechsel in der Prostata stammen aus Untersuchungen an der ventralen Prostata der Ratte, da dieses Organ hinsichtlich seiner Hormonabhängigkeit mit der menschlichen Prostata annähernd vergleichbar ist.

Trotz der genannten Schwierigkeiten konnte in den letzten Jahren etwas Licht in das Dunkel der Ätiologie des Prostataadenoms gebracht werden.

Anfänglich standen morphologische, entwicklungsgeschichtliche und vergleichend tierexperimentelle Studien ganz im Vordergrund (Price, 1963). Sehr früh wußte man schon, daß die normale Struktur und Funktion der Prostata eine intakte Hodenfunktion voraussetzt (Hunter, 1972). Ebenso wie andere Geschlechtsmerkmale fällt die Prostata nach der Kastration einer Atrophie anheim, die durch loses Einlegen der ektomierten Hoden in die freie Bauchhöhle verhindert werden kann (Berthold, 1849).

Die Beobachtung von Berthold veranlaßte die Suche nach einer Vermittlersubstanz der Hodenfunktion. Im Jahre 1929 wurde Androsteron und 6 Jahre später Testosteron isoliert. Die Reindarstellung, Kristallisation und schließlich auch Synthese des letzteren ist mit den Namen von David (Holland), Ruzicka (Schweiz) und Butenandt (Deutschland) verknüpft (Tausk, 1970). Sehr bald war es möglich, Studien mit dem nun billig zu erwerbenden Hormon durchzuführen, die zu den grundlegenden Arbeiten von Huggins und seinen Mitarbeitern (1940, 1948) über die Wirkung des Testosterons auf die Funktion der Prostata führten. Aus diesen Arbeiten resultieren auch Erkenntnisse über das gegensätzliche Verhalten der weiblichen Sexualhormone auf morphologische und biochemische Prozesse in diesem Organ. Folge war die Einführung der kontrasexuellen Behandlung des Prostatacarcinoms, die auch heute noch als Therapie der Wahl angesehen wird. Es dauerte allerdings noch 19 Jahre bis Wotiz et al (1954) zum ersten Mal eine erfolgreiche Studie über den Stoffwechsel des Testosterons in der menschlichen Prostata vorlegen konnten. Die Entwicklung eines Modelles zur Prüfung der Wirkung von Hormonen auf zellulärer Ebene (Monod et al, 1963) lenkte schließlich auch die Untersuchungen an der Prostata auf das Gebiet der zellulären Rezeptoren (androphile Proteine). Von diesen muß man heute annehmen, daß sie für die Entfaltung der Wirkung des Testosterons und seiner Metaboliten auf die biologischen Prozesse wie Wachstum und Sekretion von ausschlaggebender Bedeutung sind (Liao et al, 1969).

2. Anatomie und Pathologie der Prostata

Die Prostata ist eine tubulo-alveoläre Drüse, die aus dem Sinus urogenitalis durch Sprossung entodermaler Drüsenknospen hervorgeht (Price, 1963). Die Acini der Drüsen sind von einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet, welches einer Basalmembran aufsitzt. Das Stroma ist reich an glatten Muskelfasern, Blutgefäßen und freien Nervenendigungen.

Unter Zugrundelegung der entwicklungsgeschichtlichen Herkunft des Zellmaterials teilte Lowsley (1912) die Prostata in 5 Lappen ein. Der Lobus ventralis oder anterior weist von allen Lappen die geringste Wachstumspotenz auf und ist bisweilen völlig atrophisch (Price, 1963). Die anderen Lappen sind der Lobus medialis, Lobus posterior und die paarig angelegten Lobi laterales. Letztere stehen hinsichtlich ihrer Wachstumspotenz und der endgültigen Größe im ausgereiften Organ an erster Stelle, gefolgt vom Lobus posterior und Lobus medialis.

Die Lappen unterscheiden sich auch in ihrer Hormonsensibilität voneinander, was Andrews (1951) bei der Untersuchung von menschlichen Foeten und Neugeborenen feststellen konnte. Der Lobus posterior ist vorwiegend androgensensibel, der Lobus medialis vorwiegend oestrogensensibel, die Lobi laterales sind androgen- und oestrogensensibel und der Lobus anterior zeigt nur eine schwache Reaktion auf Androgene und Oestrogene. Dies steht im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Ratte, deren ventrale Prostata die größte Androgensensibilität aufweist.

Eine gute Übereinstimmung mit dieser unterschiedlichen Hormonsensibilität zeigen die Versuche von Huggins et al (1948). Die Autoren konnten nachweisen, daß die Prostata von erwachsenen Männern auf die Verabreichung von Diäthylstilbestrol (einem synthetischen Oestrogen) unterschiedlich reagiert. Während die Zellen des Lobus anterior (entspricht in dieser Studie dem Lobus medialis, anterior und den Lobi laterales nach Lowsley) durch die Wirkung des Oestrogens zugrunde gingen, konnten die Zellen des Lobus posterior einen Teil ihrer sekretorischen Aktivität aufrechterhalten. Geht man von der Länge der Drüenschläuche im ausgereiften Organ aus, ist noch eine andere Einteilung der Drüsenfelder wie sie von Loeschke (1920) angegeben wurde möglich. Dabei kann man zwischen den Urethral- oder Mucosadrüsen, den Submucosadrüsen und den echten Prostataadrüsen unterscheiden, die in der angegebenen Reihenfolge eine ständig zuneh-

mende Länge der Drüsenschläuche aufweisen. Die Urethral- und Submucosadrüsen faßt man auch als inneren Drüsenanteil zusammen. Demgegenüber stehen die echten Prostataadrüsen als äußerer Drüsenanteil. Eine fibröse Kapsel, welche die beiden Drüsenanteile trennt, ist nach Jacoby (1923) inkonstant. Die Diskussionen um die Einteilung der einzelnen Drüsenfelder sind auch heute noch nicht abgeschlossen. So konnte McNeal (1970) aufgrund histologischer Beobachtungen über die Entstehung von Epithelotypen (Vorläufer von Prostatacarcinomen) die echte Prostata, d.h. den äußeren Drüsenanteil, in einen zentralen (25 % der Drüsenmasse) und einen peripheren Anteil aufgliedern. Das Prostatacarcinom nimmt nach dieser Untersuchung seinen Ursprung hauptsächlich im peripheren Anteil, während das Prostataadenom nach Meinung vieler Autoren im Lobus medialis oder dem periurethralen Drüsenfeld des inneren Drüsenanteils entsteht (Adrian, 1922; Deming et al, 1939; Franks, 1954; Jores, 1894; Jacoby, 1923; Motz et al, 1905; Papin et al, 1919; Tandler et al, 1922).

3. Wachstumsphasen der Prostata

Zur Zeit der Geburt wiegt die Prostata nur einige Gramm und weist histologische Veränderungen auf, die durch den Einfluß von Oestrogenen und Androgenen auf dieses Organ zustande kommen (Halban, 1904). Im Bereich des Utriculus prostaticus, der hinteren Urethrawand und dem Acinusepithel des Lobus medialis und der Lobi laterales findet man eine squamöse Metaplasie, wie sie für die Oestrogenwirkung charakteristisch ist. Die Epithelien des Lobus posterior und der Lobi laterales weisen eine fokale Hyperplasie auf, wie sie durch Androgene hervorgerufen wird (Andrews, 1951; Brody et al, 1940; Halban, 1904; Moore, 1936; Schlachta, 1904). Die Hypertrophie der Prostata des Neugeborenen verschwindet jedoch sehr rasch und das Organ verändert seine histologische Struktur und sein Gewicht bis zur Pubertät kaum.

In der Pubertät wächst die Prostata unter dem Einfluß der testikulären Androgene bis zu einem Gewicht von 20 g im 20. Lebensjahr heran. Daß dieses Wachstum eine intakte Hodenfunktion voraussetzt, beweisen nicht nur die Arbeiten von Hunter (1792), sondern auch die Untersuchungen von Moore (1947) über die Prostataentwicklung bei Pseudohermaphroditen. Hiernach findet man beim femininen Pseudohermaphroditen nur den Lobus medialis und die Lobi laterales, während bei männlichen Pseudohermaphroditen alle Lappen der Prostata vorhanden sind. Die hier deutlich werdende Abhängigkeit der Prostata als Ganzes von Oestrogenen und Androgenen konnten Woodruff et al (1960) auch für die ventrale Prostata der Ratte nachweisen. Nach einer Ruhephase von ca. 30 Jahren, in der sich Gewicht und histologische Struktur des Organs kaum verändern, kommt es jenseits des 5. Lebensjahrzehnts zu einer zweiten Wachstumsphase (Swyer, 1944), die nun allerdings nicht mehr das gesamte Organ erfaßt, sondern im periurethralen Drüsenfeld beginnt. Die Hyperplasie dieses Drüsenanteils führt immer mehr zu einer Verdrängung des noch intakten Prostatagewebes (äußerer Drüsenanteil), welches bei großen Adenomen dem Adenomkern als ausgewalzte Kapsel ("Chirurgische Kapsel") aufliegt. In einigen Fällen kann das Gewicht des Prostataadenoms bis über 200 g ansteigen (Anderson, 1966). Die konsekutive Einengung der proximalen Urethra führt meistens sehr bald zu Harnabflußstörungen verschiedenen Schweregrades (Nachträufeln des Harnes, Stauungsblase und schließlich Harnverhaltung).

Wie oben bereits erwähnt, findet man auch beim Hund jenseits des 8. Lebensjahres ein gehäuftes Auftreten der benignen Hyperplasie der Prostata (Moore, 1947).

Daß dieses pathologische Wachstum auf eine langanhaltende Stimulation durch die androgenen Hormone zurückzuführen ist, beweist u. a. die Tatsache, daß die Kastration sowohl beim Menschen (Deming et al, 1939) als auch beim Hund (Huggins, 1947) eine Entstehung des Prostataadenoms verhindern kann.

Da die Androgene offenbar eine zentrale Stellung in der Ätiologie dieser Erkrankung einnehmen, soll im folgenden kurz auf ihre Natur, ihre Entstehung und ihren Stoffwechsel im Ziel-Gewebe (androgenabhängiges Gewebe) eingegangen werden.

4. Die androgenen Hormone

Versucht man die Merkmale der androgenen Hormone zu charakterisieren, so darf neben ihrer Wirkung auf die Entwicklung und die Strukturhaltung der akzessorischen Geschlechtsorgane der Hinweis auf ihren anabolen Charakter nicht fehlen. Wie weit das Fortpflanzungsverhalten des Mannes durch die Androgene gesteuert wird, läßt sich bisher aufgrund fehlender objektiver Verhaltensmaßstäbe noch nicht genau bestimmen (Hall, 1970). Sicher ist, daß die zahlreichen Substanzen, die eine androgene Wirkung haben, sich in verschiedenen biologischen Testverfahren quantitativ und qualitativ voneinander unterscheiden. Zu den üblichen Methoden gehören der Kapaun-Kamm-Test (Ofner et al, 1962) sowie die Prüfung der Androgenwirkung auf das Wachstum der Samenblase und der ventralen Prostata der Ratte (Saunders, 1963). Daneben wurde von Huggins et al (1957) das Fibroadenom der Mamma, von Cavallero (1967 a, b) die Glandula lacrimalis extraorbitalis der Ratte als biologisches Testverfahren angegeben. Eine generelle Angabe über die chemische Struktur der androgen wirksamen Hormone läßt sich heute nur noch dahingehend machen, daß alle Androgene zur Gruppe der C_{19} -Steroide gehören. Weitere Angaben entbehren meist einer wirklich zutreffenden Aussage.

5. Biosynthese der Androgene

Die Androgene können grundsätzlich in allen Steroid-produzierenden Organen (Testes, Nebennierenrinde und Ovarien) gebildet werden (Aakvaag et al, 1969). Naturgemäß haben hiervon die Testes im männlichen Organismus die größte Be-

deutung. In den Hoden sind die Leydigischen Zwischenzellen für die Biosynthese der männlichen Sexualhormone verantwortlich (Tamaoki et al, 1969). Ob eine De Novo Synthese der Androgene unter Verwendung niedermolekularer Bausteine wie dem Acetat auch in anderen Zellen der Hoden ablaufen kann, bedarf einer weiteren Klärung (Hall, 1970).

Unter dem Einfluß des hypophysären ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone) erfolgt zunächst die Synthese von Cholesterol, dessen Rolle als obligates Inermediärprodukt lange Zeit umstritten war (Hall, 1970). Der limitierende Schritt in der Biosynthese der Androgene ist die Abspaltung der Seitenkette des Cholesterols, wodurch aus dem C_{27} -Sterol ein C_{21} -Steroid entsteht (Sulimovici et al, 1969). Dabei sind zwei Hydroylierungen am Kohlenstoffatom C_{20} und C_{22} vor der Abspaltung der Seitenkette nachgewiesen worden. Auch dieser Schritt unterliegt einer Stimulation durch ICSH, das hierbei über eine Erhöhung des Spiegels an zyklischem 3', 5'-Adenosinmonophosphat wirkt (Sulomovici et al, 1969). Vom Pregnenolon, welches durch die Seitenkettenabspaltung aus dem Cholesterol entstanden ist, führen verschiedene Wege zur Bildung von Androgenen, deren Bedeutung hier nicht im einzelnen erläutert werden kann. Abbildung 1 zeigt die Reaktionsabläufe, wie sie von Aakvaag et al (1969) und Dorfman et al (1963 a) angegeben wurden. Auch das Problem der Kompartimentierung der einzelnen Biosyntheseschritte soll anhand einer Abbildung (2) deutlich gemacht werden, welche die subzelluläre Lokalisation der beteiligten Enzyme in den Steroidproduzierenden Zellen wiedergibt.

Unter den androgenen Hormonen, die vom Hoden an das Blut abgegeben werden (Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteron, siehe Abb. 1), besitzt das Testosteron die größte Wirksamkeit. Dies gilt allerdings nur mit Einschränkungen, da in verschiedenen biologischen Testverfahren qualitative und quantitative Unterschiede bestehen (Huggins et al, 1957; Ofner et al, 1962; Saunders, 1963; Cavallero, 1967 a, b).

5. Transport der Androgene im Blut

Ausschlaggebend für die Wirksamkeit eines androgenen Hormons ist neben der Affinität für bestimmte Ziel-Gewebe auch seine Konzentration im Blut. Die Plasmakonzentration des freien Steroids, denn nur als solches kann es von der Zelle aufgenommen werden, unterliegt jedoch einer Reihe von Einflüssen, die kurz erläutert werden sollen.

a) Produktionsrate (PR)

Das ist diejenige Menge eines Hormons, welche täglich in den Syntheseorganen entsteht. Sie liegt für Testosteron bei ungefähr 7 mg/die, für Androstendion bei 1,4 mg/die und für Dehydroepiandrosteron bei 7 mg/die.

b) Metabolische Clearance-Rate (MCR)

Sie wird durch den Stoffwechsel eines Hormons in den peripheren Organen ("Ziel-Organen", z.B. die Prostata und "Nicht-Ziel-Organen", z.B. die Leber), die Höhe des Plasmaspiegels und durch die Ausscheidung beeinflusst. In Abhängigkeit von der Meßmethode (einfache Injektions- oder konstante Infusionsmethode) ergeben sich leicht unterschiedliche Werte, die für Testosteron bei 980 l/die, für Androstendion bei 2330 l/die und für Dehydroepiandrosteron bei 1620 l/die liegen.

c) Plasmakonzentration (PK)

Ungefähr 800 ng/100 ml Testosteron, 60 ng/100 ml Androstendion und 400 ng/100 ml Dehydroepiandrosteron werden im Blut des erwachsenen Mannes gemessen.

Die drei bisher genannten Größen stehen über folgende Gleichung miteinander in Beziehung:

$$\text{MCR (1/die)} = \frac{\text{PR (mg/die)}}{\text{PK (ng/100 ml)}}$$

Hieraus ergibt sich, daß bei gleichbleibender Produktionsrate durch die Erhöhung der Metabolischen Clearance Rate ein niedriger Plasmaspiegel resultiert (z. B. Testosteron und Dehydroepiandrosteron).

d) Konversionsrate und Transfer-Konstanten

Diese beiden Größen geben die Fähigkeit einer Substanz an als Vorläufer für weitere Verbindungen zu fungieren. Es hat sich gezeigt, daß Dehydroepiandrosteron nur zu 6,2 % in Androstendion und nur zu 0,7 % in Testosteron umgewandelt werden kann; Androstendion wird zu 14 % in Testosteron, dieses aber nur zu 2,8 % in Androstendion umgewandelt (alle Angaben gelten für Werte im Blut und sind nach Horton et al, 1966 und 1967 zitiert).

Aus den Daten ist ersichtlich, daß im Rahmen der Interkonversion der Androgene die Bildung von biologisch aktivierten Hormonen (i.e. Testosteron) begünstigt wird.

e) Plasma-Bindung

Um nun die Zielorgane vor einer Überflutung mit aktiven Hormonen zu schützen, werden sie im Organismus an Plasma-proteine gebunden und somit dem Stoffwechsel entzogen. Dabei kann die Bindung durch Plasma-Albumin und Transcortin erfolgen (Mercier, 1966; Lee et al, 1971). Die höchste Affinität für Testosteron besitzt jedoch das Testosteron-bindende Globulin (TeBG) aus der β -Globulin-Fraktion (Corvol et al, 1971; Rosenfield, 1971; Vermeulen et al, 1971).

Hieran wird Testosteron zu über 90 %, Dehydroepiandrosteron zu 90 % und Androstendion nur zu 75 % gebunden (Forest et al, 1968).

Lange Zeit glaubte man, eine Veränderung des Plasmaspiegels von Testosteron könnte die Ursache der Entstehung der benignen Hyperplasie der Prostata sein. Kent et al (1966) beobachteten jedoch an einem großen Patientengut, daß der Plasmaspiegel erst nach dem 80. Lebensjahr wirklich auffallend verringert ist. Dem steht die Mitteilung von Vermeulen (1971) gegenüber, wonach der gebundene Anteil des Testosterons im Alter ständig zunimmt, die apparente freie Testosteronkonzentration damit aber im hohen Alter geringer wird. Sicherlich spielt die Frage des Androgenangebots an das Ziel-Organ eine große Rolle; ob sich daraus ätiologische Schlußfolgerungen ableiten lassen, ist ungewiß, da zwischen der Plasmakonzentration und den Vorgängen im peripheren Gewebe nach den Angaben von Becker et al (1971) kein direkter Zusammenhang bestehen muß.

Ein Punkt soll hier noch kurz erwähnt werden, der für den Metabolismus der Androgene wichtig ist. Die Leber nimmt aus dem Plasma eine große Menge der freien Steroide auf. Ihr Stoffwechsel unterscheidet sich von dem der Ziel-Organen dahingehend, daß neben 5 α -Reduktionsprodukten, wie sie z. B. in der Prostata entstehen, auch 5 β -Reduktionsprodukte der Androgene auftreten, deren hoher Anteil an der Gesamtausscheidung im Urin damit erklärt werden kann. Darüber hinaus ist die Leber in der Lage, in größerem Umfang als dies in den Ziel-Organen geschieht, die Steroide an Schwefelsäure und Glucuronsäure zu koppeln und damit ausscheidungsfähig zu machen (El-Attar et al, 1964, 1965, 1969; Demisch et al, 1969; Gustafsson et al, 1970; Knapstein et al, 1971; Martin et al, 1971). Versuche, durch die Messung der 17-Ketosteroide im Harn eine Aussage über die Androgenproduktion zu bekommen, sind bisher fehlgeschlagen, da zu viele Steroidhormone in diesen Pool einfließen (Kent et al, 1966; Morer-Fragas et al, 1965; Van de Wiele et al, 1963; Tamm et al, 1966).

.. Stoffwechsel des Testosterons in den Ziel-Organen

Die Veröffentlichungen über den Stoffwechsel des Testosterons sind zahlreich. Lediglich die Befunde am Menschen werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

Die ersten Arbeiten von Wotiz et al (1954, 1956) wiesen die Prostata des Menschen als äußerst stoffwechselträges Organ aus. Die Autoren konnten neben der Umwandlung des Testosterons in Androstendion und seine Kopplung an Glucuronsäure keine metabolischen Vorgänge feststellen. Das lag sicherlich daran, daß die gewählte Gewebe-Substrat-Relation zu hoch lag, ein Nachteil, der auch der groß angelegten Studie von Breuer et al (1959) anhaftet. Die quantitativen und qualitativen Aussagen dieser Untersuchungen können daher nur mit Vorbehalt als richtig angenommen werden. Kritische Untersuchungen an der ventralen Prostata der Ratte (Harding et al, 1962; Pearlman et al, 1961) zeigten, daß weitere Abbauprodukte des Testosterons in der Prostata entstehen können. Später berichteten Farnsworth et al (1962, 1963), daß auch im Prostataadenom des Menschen reduktive Abbauprozesse des Testosterons vorkommen. Unter den nachgewiesenen Metaboliten, die bis auf das nicht sicher identifizierte 3α -Ätiocholanolon ausschließlich zu den 5α -Reduktionsprodukten des Testosterons gehörten (siehe Abbildung 3), befand sich auch 5α -Dihydrotestosteron.

Immer wieder war man auch an der Fähigkeit der Prostata interessiert, weibliche Sexualhormone zu metabolisieren und zu synthetisieren. Es konnte eine, wenn auch geringe und nicht immer einwandfrei nachgewiesene, Umwandlung von Testosteron in Oestrogene (Farnsworth, 1965, 1966) oder eine Verstoffwechslung von Oestrogenen festgestellt werden (Acevedo et al, 1965 c; Mabin et al, 1970). Die These von Segaloff (1963), daß es sich bei dem 19 -Nor-Testosteron um die aktive Form des Hormons im Zielorgan handelt, welches seinerseits in Oestrogene umgewandelt werden kann, ließ sich nicht bestätigen. Die Frage, ob der Abbau der

Androgene vorwiegend über die 17-Ketosteroide (17-oxo-pathway) oder die 17-Hydroxysteroidoide (17-Hydroxyl-pathway) verläuft, die von Mauvais-Jarvis et al (1968) im Zusammenhang mit dem Beginn der Pubertät aufgeworfen wurde, kann heute dahingehend beantwortet werden, daß in den Androgen-abhängigen Organen sowohl beim Feten (Kelch et al, 1971) als auch beim Erwachsenen (Kelch et al, 1971; Becker et al, 1971) der 17-Hydroxyl-pathway überwiegt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die weibliche Sexualsteroidoide den Abbau über den 17-oxo-pathway stimulieren. Daß im menschlichen Prostataadenomgewebe neben den in Abbildung 3 aufgeführten 5α -Reduktionsprodukten noch eine Reihe von hydroxylierten Androgenen entstehen können (Acevedo et al, 1964; 1965 b) und daß auch Abbauprodukte mit 17α -Hydroxylgruppen gebildet werden (Pike et al, 1970), zeigt die Stoffwechselaktivität dieses Organs, obgleich die biologische Bedeutung dieser Substanzen heute noch nicht als geklärt angesehen werden kann. Berichte über die Ausstattung der Prostata mit Enzymen, welche nicht in direktem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Androgene stehen, liegen von David et al (1960) und Muentzing et al (1972) vor.

Die Stoffwechselreaktionen beim Abbau der Steroide in der Prostata werden im wesentlichen von 4 Enzymen vorgenommen, deren subzelluläre Verteilung von Chamberlain et al (1966 a) wie folgt angegeben wurde:

3α -Hydroxy- C_{19} -Steroid Dehydrogenase (Enzym 1 in Abb. 3)

Dieses Enzym ist im Cytosol lokalisiert und benötigt NADPH als Kofaktor. Seine Aktivität (gemessen wurde der Substratumsatz in nMol/g Feuchtgewicht/2 Stunden) ist nach der Aktivität der 5α -Reduktase am höchsten. Mit NAD^+ und $NADP^+$ zeigt es nur einen geringen Substratumsatz.

3β -Hydroxy- C_{19} -Steroid Dehydrogenase (Enzym 2 in Abb. 3)

Auch hier besteht ein Bedarf an NADPH (Rückreaktion nicht meßbar), und das Enzym ist im Cytosol lokalisiert. Seine

Aktivität ist wesentlich geringer als die der 3α -Hydroxysteroid Dehydrogenase.

17β -Hydroxy- C_{19} -Steroid Dehydrogenase (Enzym 3 in Abb. 3)

Bei diesem Enzym ist auch eine relativ ausgeprägte Rückreaktion in Anwesenheit von NAD^+ oder $NADP^+$ möglich, obwohl der reduktive Abbau überwiegt. Man findet das Enzym im Cytoplasma, in den Mikrosomen und in den Mitochondrien, wo seine Aktivität am höchsten ist.

Δ^4 -3-Ketosteroid 5α -oxidoreduktase (Enzym 4 in Abb. 3)

Die 5α -Reduktase (Kurzbezeichnung) findet sich wie die 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase im Cytosol, in den Mikrosomen und in den Mitochondrien. Die höchste Aktivität ist im Cytosol zu messen. Das Enzym weist die größte Aktivität auf. Auch hier ist der reduzierte Schritt (mit NADPH als Kofaktor) bevorzugt, wenn nicht sogar ausschließlich möglich (Chamberlain et al, 1966 b). Dieses überaus wichtige Enzym konnte von Moore et al (1972) aus den Kernmembranen der ventralen Prostata der Ratte isoliert werden.

Es wurde zunächst das Vorhandensein einer 5β -Reduktase in der menschlichen Prostata angegeben (Aliapoulos et al, 1965; Chamberlain et al, 1966 a). Ofner et al (1970) konnten diesen Befund nicht bestätigen.

Eine Vertiefung der Kenntnisse vom Stoffwechsel des Testosterons in der Prostata brachten die Arbeiten von Wilson und seinen Mitarbeitern. In einer ersten Arbeit (Chatfield et al, 1966) wurde nachgewiesen, daß Testosteron in den Zielorganen nicht nur verstoffwechselt, sondern auch im Kern der Prostatazelle an den Stellen der Gentranskription gebunden wird. Weitere Studien (Bruchovsky et al, 1968 a, b) brachten Klarheit darüber, daß 5α -Dihydrotestosteron und 3α -Androstandiol die Hauptmetaboliten des Testosterons in der Prostata sind und daß nicht Testosteron, sondern 5α -Dihydrotestosteron im Kern an den

schen und des Hundes (Siiteri et al, 1970; Gloyna et al, (1970) ergab eine Erhöhung auf das fünffache der Norm. Aus all diesen Befunden schlossen die Autoren, daß dem 5 α -Dihydrotestosteron eine ätiologische Bedeutung bei der Entstehung der Prostatahyperplasie einzuräumen ist, obwohl es nicht alle Funktionen des Testosterons erfüllt. Es fehlt die anabolische Komponente, die einen Nachweis von 5 α -Dihydrotestosteron im Muskel erlauben müßte und es tritt auch nicht bei allen Spezies als Hauptmetabolit des Testosterons auf (Bulle) (Wilson et al, 1970 a, b). Die Untersuchung der Wirkung der Testosteronmetaboliten auf Zellen der ventralen Prostata der Ratte in Organ-Kultur (Baulieu et al, 1970; Lasnitzki, 1970) ergab ein unterschiedliches Wirkungsspektrum der Androstandiole und des 5 α -Dihydrotestosterons. Während letzteres vorwiegend die Zellteilung stimuliert, scheinen die Androstandiole hauptsächlich auf die sekretorischen Aktivitäten der Zellen zu wirken.

Die androgenen Zielorgane, wozu auch die Haut gehört (Brown et al, 1971; Fazekas et al, 1971; Gomez et al, 1968; Hay et al, 1971; Wilson et al, 1969) zeichnen sich nicht nur durch die Bildung von 5 α -Reduktionsprodukten (speziell von 5 α -Dihydrotestosteron aus, sondern weisen auch eine selektive Aufnahme von Androgenen aus dem Plasma auf. Hierbei kommt den intrazellulären Rezeptoren eine besondere Rolle zu.

8. Bindung der Androgene an Rezeptoren

Die Erforschung der intrazellulären Rezeptoren für Steroidhormone wurde in den letzten Jahren vor allem von Jensen und seinen Mitarbeitern vorangetrieben. Ihre Beobachtungen über das Schicksal von Oestradiol-17 β im Uterus der Ratte (Jensen et al, 1968) konnten mittlerweile auch für 5 α -Dihydrotestosteron an der ventralen Prostata der Ratte nachvollzogen werden (Liao et al, 1968) und scheinen sich auch

für das menschliche Prostataadenom zu bestätigen (Hanson et al, 1971, 1972). Man stellt sich die Interaktion zwischen dem Hormon und den androgenbindenden Proteinen folgendermaßen vor: Das aus dem Plasma aufgenommene oder in der Zelle entstandene Hormon wird zunächst im Zytoplasma der Zelle an ein Protein gebunden, welches einen Sedimentationskoeffizienten von 8 S besitzt. Dieser 8 S Rezeptor besteht aus zwei Untereinheiten, die in Abhängigkeit der Ionenkonzentration im Zytoplasma entweder in der 8 S Form oder als zwei 4 S Untereinheiten vorkommen. Das Hormon ist dabei nur an eine Untereinheit gebunden, die eine temperaturabhängige Transformation in einen 5 S Rezeptor durchlaufen kann. Nachdem diese Umwandlung im Zytoplasma der Zelle abgelaufen ist, kann der Hormon-Rezeptor-Komplex in den Kern aufgenommen werden und an der Desoxyribonukleinsäure seine Wirkung entfalten. Ob dabei der Rezeptor nur als Vehikel für das gebundene Hormon dient, das im Kern losgelöst vom Rezeptor seine Wirkung entfaltet oder ob der Hormon-Rezeptor-Komplex insgesamt als allosterischer Effektor eine Derepression der genetischen Information erzielt, ist noch ungewiß. Eine Funktion des Hormon-Rezeptor-Komplexes (oder des Hormons) ist es, die Synthese von weiterem 8 S Rezeptormaterial für das Zytoplasma zu stimulieren. Nach anfänglichem Absinken der 8 S Rezeptorkonzentration kann nach einigen Stunden ein Wiederanstiegen beobachtet werden. Bei dem Rezeptor handelt es sich um ein saures Protein. Unklar ist noch, was mit dem Hormon-Rezeptor-Komplex geschieht, nachdem er seine Funktion am Genom erfüllt hat. Als sicher kann gelten, daß dieses Modell hohe Organspezifität besitzt, da eine Kombination von Prostatakernen mit Leberzytoplasma wesentliche Teile der geschilderten Reaktion vermissen läßt und darüber hinaus eine weitaus geringere Markierung des Kern mit radioaktiv-markiertem Hormon zur Folge hat. Weitere, zum Teil etwas abweichende Befunde über androgenbindende Rezeptoren finden sich bei Jung et al (1971), Mainwaring (1970) und Unhjem et al (1969). Die Tatsache, daß androphile Proteine vorerst nur für 5 α -Dihydrotesto-

steron nachgewiesen werden konnten, deutet zusammen mit den bisher erwähnten Befunden darauf hin, daß es sich bei dem 5 α -Dihydrotestosteron um die aktive Form des männlichen Sexualsteroids handelt (Liao et al, 1969).

9. Arbeitshypothese

Die vorliegende Studie soll versuchen, Aufschluß darüber zu geben, ob

- a) in verschiedenen Bezirken eines Prostataadenoms der Stoffwechsel von Testosteron quantitativ und qualitativ gleichartig abläuft
- b) in verschiedenen Prostataadenomen die metabolischen Prozesse des Testosterons Unterschiede aufweisen
- c) die Neubildung von 5 α -Dihydrotestosteron im menschlichen Prostataadenomgewebe durch Zusatz von Progesteron zum Inkubationsmedium teilweise oder ganz unterdrückt werden kann.

Im Zusammenhang mit der bisher hervorgehobenen Bedeutung des 5 α -Dihydrotestosterons für die Ätiologie des Prostataadenoms wäre eine Reduzierung dieses Testosteron-Metaboliten für eine kausale Behandlung des Prostataadenoms wünschenswert.

B MATERIAL UND METHODE

1. Biologisches Material

Insgesamt wurden 17 auf transvesikalem Weg enukleierte Prostataadenome für die Untersuchungen verwendet. Die histologische Diagnose ergab in allen Fällen das Bild einer Cystadenomfibromatose. Das Gewebe wurde sofort nach der Entnahme in + 4°C kalter Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer-Lösung aufbewahrt und ins Labor gebracht.

Reagenzien:

Testosteron-7 α -³H spezifische Aktivität 5 000 mCi/mMol) (Radiochemical Center Amersham, Berkshire) wurde durch Papierchromatographie im System Hexan : Methanol : Wasser (5 : 4 : 1 v/v/v) gereinigt und anschließend in Propylen-Glycol aufgelöst.

Das Progesteron (Fa. Merck) wurde in Äthanol aufgelöst. Vor der Inkubation wurde die zugegebene Äthanol-Menge unter einem schwachen Preßluftstrom (gereinigt in einer Waschkolonne mit 1 n KOH und konz. H₂SO₄ und über CaCl₂-Granula getrocknet) abgeblasen.

Die organischen Lösungsmittel (Fa. Merck) waren von analytischem Reinheitsgrad. Als Scintillationsflüssigkeit diente eine Lösung von 4 g Omniflour^R (98 % POP, 2 % bis MSB; Fa. NEN Chemicals) in 1 l Toluol.

Folgende Referenzsubstanzen wurden verwendet:

- | | |
|--|--------------------------------|
| 1. Androst-4-en-17 β -ol-3-on | Testosteron |
| 2. 5 α -Androstan-17 β -ol-3-on | 5 α -Dihydrotestosteron |
| 3. 5 α -Androstan-3 α , 17 β -diol | 3 α -Androstandiol |
| 4. 5 α -Androstan-3 β , 17 β -diol | 3 β -Androstandiol |
| 5. 5 α -Androstan-3 α -ol-17-on | Androsteron |
| 6. 5 α -Androstan-3 β -ol-17-on | Epiandrosteron |
| 7. Androst-4-en-3, 17 -dion | Androstendion |
| 8. 5 β -Androstan-3 α -ol-17-on | Ätiocholanolon |
| 9. 5 β -Androstan-3 β -ol-17-on | Epi-ätiocholanolon |
| 10. 5 β -Androstan-17 β -ol-3-on | 5 β -Dihydrotestosteron |

Die Steroide 1 und 2 wurden bei der Fa. Schuchardt, 3 bei der Fa. Ikapharm und 4 - 10 bei der Fa. Merck gekauft. Sie wurden durch Dünnschichtchromatographie auf Silica-Gel F 254 (250 μ m Schichtdicke, 20 x 20 cm) DSC-Platten (Fa. Merck) auf ihre Reinheit geprüft.

2. Versuchsgruppen

Von 6 Prostataadenomen wurden jeweils 6 Wiederholungsinkubationen zur Bestimmung des Meßfehlers der Methode durchgeführt. Die Inkubationsansätze bestanden bei diesen Versuchen aus:

300 mg instrumentell zerkleinertem Prostataadenomgewebe
2 ml Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer-Lösung (pH 7,4)
1 Ci Testosteron-7 α -³H
(Molare Konzentration: $1,98 \times 10^{-8} = 57,68 \text{ ng}$).

Von weiteren 11 Prostataadenomen wurden dann Einzelinkubationen folgender Zusammensetzung vorgenommen:

Gruppe 1: Ansatz wie oben

Gruppe 2: Ansatz wie oben + $3,18 \times 10^{-8} \text{ Mol/l}$
Progesteron

Gruppe 3: Ansatz wie oben + $1,59 \times 10^{-7} \text{ Mol/l}$
Progesteron.

3. Methode

Inkubation:

Die Inkubationsansätze wurden in Bechergläsern für 2 Stunden bei 37 °C, 95 % O₂ und 5 % CO₂ auf einer Schüttelmaschine (Fa. Köttermann, Typ 4010) in einem Brutschrank (Fa. Hereaus, Typ KB 600 CO₂) inkubiert.

Nach Beendigung der Inkubation wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Diäthyläther abgestoppt und die Proben bis zur Weiterverarbeitung im Tiefkühlschrank bei -30°C aufbewahrt.

Vor der weiteren Verarbeitung wurden die Proben in einem Wasserbad von 37 °C wieder aufgetaut und der Diäthyl-

Äther unter einem schwachen Preßluftstrom abgeblasen. Anschließend erfolgte die Zugabe von je 20 µg der unter Referenzsubstanzen angegebenen Verbindungen als "Carrier-Steroide".

Zertrümmerung:

Die Inkubationsansätze wurden unter Eis-Wasser-Kühlung für 5 min mit einem Gewebezetrümmerer (Ultra-Turrax, Typ 18-10, Ika-Werke) zerkleinert. Der Gewebepbrei wurde in einen 30 ml kalibrierten Potter-Glaszylinder umgefüllt und das Becherglas zur quantitativen Überführung des Gewebepbreies mit insgesamt 8 ml eiskalter physiologischer NaCl-Lösung in mehreren Spülgängen gereinigt, so daß das Endvolumen der wässrigen Gewebepbrei-Phase 10 ml betrug. Ein letzter Spülgang wurde mit 10 ml Diäthyläther abgeschlossen. Diese Diäthyläthermenge wurde in die zur Extraktion verwendete Gesamtmenge von 60 ml Äther eingebracht.

Homogenisation:

Der in der wässrigen Phase enthaltene Gewebepbrei wurde mit einem Homogenisator (nach Potter-Elvehjem, Fa. Braun) unter Eis-Wasser-Kühlung für 5 min homogenisiert und dann in bereitstehende Schüttelbirnen abgegossen. Auch hier erfolgten 2 Spülgänge mit jeweils 25 ml Diäthyläther, so daß für den ersten Extraktionsvorgang 60 ml Diäthyläther und 10 ml wässrige Phase verwendet wurden.

Extraktion:

Die Extraktion der Steroide aus der wässrigen Phase erfolgte auf einer Schüttelmaschine (Typ Sm6E, Fa. Bühler) für 10 min bei 150 U/min. Zur optimalen Trennung der beiden Phasen wurden die Proben 5 min bei 2 000 U/min abzentrifugiert und die Äther-Phase in bereitstehende Schüttelbirnen abfiltriert. Danach erfolgte ein zweiter Extrak-

tionsvorgang mit 30 - 40 ml Diäthyläther. Da die extrahierte Radioaktivitätsmenge bei der zweiten Extraktion unter 1 % lag, wurde keine weitere Extraktion mehr vorgenommen. Die abfiltrierte Äther-Phase wurde unter einem schwachen Preßluftstrom zur Trockne gebracht.

Dünnschichtchromatographie:

Zur quantitativen Überführung der Steroide aus den Schüttelbirnen auf die Dünnschichtplatten wurden sie in 2 ml Methanol aufgelöst, kurz aufgeschüttelt und abermals zur Trockne gebracht. Danach wurden sie in 0,2 ml Methanol aufgelöst und mit 50 l Mikrospritzen (Glenco Scientific, Inc., Houston) bandförmig (Bahnbreite: 4 cm) auf Silica-Gel-Platten aufgetragen. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte in gesättigten Laufbädern im System Chloroform : Methanol (99 : 1 v/v) über eine Laufstrecke von 12 cm. Nach der ersten Entwicklung wurden die Platten luftgetrocknet und nochmals im gleichen Laufmittelsystem entwickelt. Vor der Chromatographie erfolgte eine Aktivierung der Platten für 1 Stunde bei 100 °C im Trockenschrank. Bis zur Verwendung wurden die Platten im Exsiccator mit Blau-gel (Fa. Merck) aufbewahrt.

Radiochromatographie:

Nach der Lokalisation der Delta⁴-ungesättigten Verbindungen (Testosteron und Androstendion) unter UV-Licht von 254 nm wurden mit einem Dünnschichtscanner (Typ II, Fa. Berthold) die Radiochromatogramme aufgezeichnet.

Elution:

Gemäß der Gipfel auf den Radiochromatogrammen wurden die Bahnen in horizontale Bezirke aufgeteilt und ausgekratzt. Mit Dichlormethan : Methanol (9 : 1 v/v) erfolgte die Elution der Steroide über eine Elutionskolonne (bestehend aus Trichter, Fritte (P2), Vakuumvorstoß und Schüttelbirne).

Die Tropfenzahl lag bei 60 /min. Insgesamt wurde für jede einzelne Probe 80 - 90 ml Elutionsflüssigkeit verwendet. Die Ausbeute lag damit bei 95 %. Das Eluat wurde eingedampft und zur Messung und Identifizierung der Fraktionen in 2 ml Methanol aufgelöst.

Messung der Radioaktivität:

1/10 des in Methanol gelösten Eluates wurde in Zählröhrchen (New England Nuclear, Boston) mit 20 ml Scintillationsflüssigkeit in einem Tri-Carb-Liquid-Scintillation-Spectrometer (Modell 3310, Fa. Packard) gemessen. Als interner Standard diente ^{226}Ra . Die Aktivitätsausbeute für ^{226}Ra lag bei 45 %. Quench-Korrekturen waren nicht erforderlich. Alle Proben wurden lange genug gemessen, um den Meßfehler innerhalb 3 % zu halten.

Die Wiederauffindung der eingesetzten Aktivität lag bei 60 - 70 %.

Identifizierung:

Zur Identifizierung der gefundenen Fraktionen dienten drei Verfahren:

1. Lokalisation der Fraktionen unter UV-Licht von 254 nm
2. Vergleichende Chromatographie der freien Steroide
Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, eignete sich das System 1 (Chloroform : Methanol 99 : 1 v/v) am besten zur Auftrennung der von uns gefundenen Testosteron-7 α - ^3H -Metaboliten. Die Lokalisation der authentischen Referenzsubstanzen auf den Kontrollbahnen der Originalchromatogramme erfolgte, nach Abtrennen der Bahnen, durch Besprühen mit Molybdatophosphorsäure-Sprühreagenz 3,5 % (Fa. Merck).
3. Vergleichende Chromatographie der acetylierten Steroide
Die Acetylierung erfolgte mit Pyridin und Essigsäureanhydrid für 18 Stunden bei Raumtemperatur. Die Chroma-

togramme wurden im System Benzol : Äthylacetat
(60 : 30 v/v) entwickelt. (R_F -Werte, Tab. 2).

Folgende Metaboliten wurden unter den genannten Bedingungen identifiziert:

- Fraktion I: polare Metaboliten, welche nicht weiter identifiziert wurden
Fraktion IB: 3α - und 3β -Androstadiol
Fraktion II: unverändertes Testosteron
Fraktion III: 5α -Dihydrotestosteron
Fraktion IV: Androstendion

Androsteron, Epiandrosteron und Androstandion konnten nicht nachgewiesen werden.

4. Statistisches Verfahren

- 1) Es wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler nach folgenden Gleichungen berechnet:

Mittelwert
$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

n = Anzahl der Meßwerte pro Gruppe

x_i = der i -te Meßwert der Gruppe

Standardabweichung
$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}{n-1}}$$

Standardfehler
$$s_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

2) Bestimmung des Meßfehlers bei Wiederholungsinkubationen

$$\text{Meßfehler} \quad s = \sqrt{\frac{\sum SAQ_i}{N-k}}$$

SAQ_i = Summe der Abweichungsquadrate innerhalb der Gruppe (Wiederholungen)

k = Anzahl der Adenome

$N = k \quad n_i$ = Anzahl der Meßwerte insgesamt

n_i = Anzahl der Meßwerte pro Adenom

3) Varianzanalyse zur Prüfung auf Unterschiede zwischen den Inkubationsbedingungen

1-ter Faktor: Adenom

2-ter Faktor: Inkubationsbedingung

5. Kritische Beurteilung der Methode

- 1) Die Verarbeitung des Gewebes von der operativen Entnahme bis zur Inkubation erfolgte innerhalb kürzester Zeit, so daß mit regressiven Veränderungen nicht zu rechnen war.
- 2) Die Inkubation erfolgte zwar ohne Zusatz von NADPH oder eines NADPH-regenerierenden Systems, jedoch ist dies nach den Angaben von Farnsworth (1971) für die verwendete Inkubationsdauer (2 Std.) und die verwendete Konzentration des markierten Testosterons (57 ng) nicht notwendig.
- 3) Der verwendete Tracer (Testosteron- 7α - ^3H) erfüllt die von Axelrod et al (1965) aufgestellten Kriterien.
- 4) die Gewebe-Substrat-Relation war groß genug, um eine ausreichende Umsetzung des Tracers zu gewährleisten (Ofner, 1968).

Tabelle 1:

R_f -Werte der Referenzsubstanzen in folgenden Laufmittelsystemen

System 1: Chloroform : Methanol	(99 : 1 v/v)
System 2: Benzol : Äthylacetat	(75 : 25 v/v)
System 3: Benzol : Äthylacetat	(60 : 30 v/v)
System 4: Hexan : Äthylacetat	(40 : 60 v/v)
System 5: Benzol : Hexan : Äthylacetat	(30 : 10 : 70 v/v/v)
System 6: Chloroform : Aceton	(90 : 10 v/v)
System 7: Cyclohexan : Äthylacetat	(67 : 33 v/v)

System	1	2	3	4	5	6	7
Substanz							
1. Testosteron	0,34	0,20	0,26	0,33	0,46	0,43	0,17
2. Androstendion	0,62	0,36	0,42	0,44	0,59	0,67	0,25
3. 5 α -Dihydrotestosteron	0,44	0,33	0,40	0,48	0,58	0,52	0,30
4. 5 β -Dihydrotestosteron	0,38	0,25	0,32	0,40	0,53	0,46	0,23
5. 3 α -Androstandiol	0,23	0,19	0,25	0,36	0,47	0,30	0,20
6. 3 β -Androstandiol	0,24	0,19	0,25	0,36	0,45	0,30	0,20
7. Androsteron	0,44	0,31	0,37	0,46	0,57	0,51	0,29
8. Epiandrosteron	0,39	0,28	0,34	0,40	0,52	0,47	0,25
9. 3 α -Ätiocholanolon	0,33	0,21	0,28	0,35	0,48	0,41	0,19
10. 3 β -Ätiocholanolon	0,46	0,34	0,40	0,47	0,58	0,53	0,31

Tabelle 2:

R_f -Werte der Acetate einiger Referenzsubstanzen im System 7 (Tab. 1)

Substanz	R_f -Wert
1. Testosteron-Ac	0,13
2. 5 α -Dihydrotestosteron-Ac	0,42
3. 5 β -Dihydrotestosteron-Ac	0,38
4. 3 α -Androstandiol-Ac	0,59
5. 3 β -Androstandiol-Ac	0,55

- 5) Die sterile Verarbeitung des Gewebes sowie das Fehlen spezifischer Bakterienmetaboliten (Ofner et al, 1957) läßt die Verunreinigung des Inkubationsansatzes durch Bakterien als unwahrscheinlich erscheinen.
- 6) Die Tatsache, daß bei der Extraktion keine Flüssigkeitsverteilung mit hydrophilen Lösungsmitteln durchgeführt wurde, erklärt den hohen Verlust an Radioaktivität bei der Extraktion, da phenolische und konjugierte Metaboliten nicht mit erfaßt wurden (Engel et al, 1965).
- 7) Die Identitätsprüfung der aufgefundenen Metaboliten erfolgte zwar nicht unter Verwendung der Rekristallisation zu konstanter spezifischer Aktivität, jedoch bieten die verwendeten Identifizierungsverfahren ebenfalls eine hinreichend genaue Methode des Nachweises der radiochemischen Reinheit von aufgefundenen Metaboliten (Axelrod et al, 1965).
- 8) Um eine verwertbare Aussage über den Stoffwechsel eines bestimmten Hormons machen zu können, bedarf es nicht unbedingt der Anwendung der von Gurpide et al (1969) entwickelten Superfusionsmethode.

ERGEBNISSE

Meßfehlerbestimmung

In der Tabelle 3 sind die Einzelmeßwerte der jeweils 6 Wiederholungsbestimmungen von 6 Prostataadenomen wiedergegeben. Die Ergebnisse zeigen, daß in allen untersuchten Adenomen die Fraktion III (=5 α -Dihydrotestosteron) den Hauptanteil der wiederaufgefundenen Radioaktivität darstellt. Dieser Befund korreliert gut mit den in der Literatur zu findenden Angaben, wonach die 5 α -Reduktion des Testosterons als wichtigste metabolische Reaktion im Prostataadenom anzusehen ist. Auch die Tatsache, daß Fraktion I B (3 α - und

β -Androstandiol) den zweitgrößten Anteil der wiederaufgefundenen Radioaktivität darstellt, steht im Einklang mit den Beobachtungen anderer Autoren. Der niedrige Anteil der Fraktion IV (Androstendion) spiegelt die vorher schon getroffene Aussage wieder, daß der Organismus biologisch weniger aktive Substanzen in aktive umwandelt, indem das Gleichgewicht der enzymatischen Reaktion zwischen Testosteron und Androstendion überwiegend auf der Seite des Testosterons liegt. Die prozentual gesehen recht hohe Bildung von nicht näher identifizierten Metaboliten zeigt, daß neben biologisch wichtigen Abbauprodukten eine Reihe von weniger wichtigen Substanzen gebildet wird, die man bei kommenden Experimenten näher analysieren sollte.

Die Größe der Meßfehler für die einzelnen Fraktionen ist in Tabelle 4 wiedergegeben. Sie spiegeln den Fehlerbereich wieder, der durch methodische Prozesse bedingt ist und der für die Beurteilung von Meßergebnissen wichtig ist, da innerhalb dieses Fehlerbereiches keine Aussagen über die Wirkung einer Änderung der Versuchsbedingung (Inkubationsbedingung) gemacht werden können. Eine arcsin-Transformation der Werte aus Tabelle 3 brächte keine wesentliche Änderung der Meßfehlergrößen.

Insgesamt kann man aus den Meßwerten der einzelnen Adenome unter Berücksichtigung der Meßfehler ersehen, daß man in Zukunft von der Betrachtung großer Serien von Adenomen zu einer Einzelbetrachtung kommen sollte, da sich die einzelnen Adenome in ihrer enzymatischen Ausstattung und damit in ihrem biochemischen Verhalten erheblich voneinander unterscheiden. In diesem Zusammenhang wäre eine kombinierte Studie über den Stoffwechsel in einem Adenom und seine Ausstattung mit intrazellulären Rezeptoren sicher sehr aufschlußreich.

2. Wirkung des Progesterons in vitro (Abb. 4)

Tabelle 5 gibt die 5 α -Dihydrotestosteronneubildung bei Inkubation von 11 Prostataadenomen mit und ohne Progesteron-

Tabelle 3:

Meßfehlerbestimmung bei 6-facher Wiederholung der Inkubation von 6 Prostataadenomen. Angabe der Fraktionen in Prozent der wieder-
aufgefundenen Aktivität.

Patient 1						Patient 2					
Fraktion	I	I B	II	III	IV	I	I B	II	III	IV	
	8,0	15,6	20,7	53,5	2,2	4,1	24,7	32,8	37,3	1,0	
	8,6	13,0	17,3	58,5	2,5	5,0	19,5	25,8	47,8	1,9	
	11,8	20,1	26,7	38,2	3,3	10,7	18,1	23,9	44,3	3,0	
	7,5	17,3	22,9	49,2	3,1	5,6	19,4	25,7	47,1	2,2	
	13,1	21,4	28,4	35,1	2,0	9,7	14,9	19,7	52,5	3,3	
	13,2	16,7	22,0	43,6	4,7	6,9	20,5	27,1	42,0	3,4	
$\bar{x}$	10,4	17,3	23,0	46,3	3,0	7,0	19,5	25,8	45,1	2,5	
S	2,6	3,0	4,0	9,0	1,0	2,6	3,2	4,3	5,2	0,9	
$S_{\bar{x}}$	1,1	1,2	1,6	3,7	0,4	1,1	1,3	1,7	2,1	0,4	
Patient 3						Patient 4					
Fraktion	I	I B	II	III	IV	I	I B	III	II	IV	
	20,5	21,3	28,4	25,9	3,4	8,6	11,7	31,4	44,1	4,2	
	18,0	25,5	16,7	37,0	2,7	9,4	13,7	16,1	54,0	6,3	
	17,1	19,7	26,7	32,8	3,7	6,7	19,4	22,1	47,7	4,1	
	14,3	26,5	21,6	35,1	2,5	8,2	21,7	15,5	52,1	2,5	
	12,0	9,6	31,1	40,5	6,7	6,6	16,5	22,1	50,2	4,7	
	15,3	8,3	33,1	38,3	4,9	10,1	21,5	15,8	49,2	3,4	
$\bar{x}$	16,2	18,6	26,3	34,9	4,0	8,3	17,4	20,5	49,5	3,3	
S	3,0	7,8	6,1	5,2	1,6	1,4	4,1	6,1	3,4	1,2	
	1,2	3,2	2,5	2,1	0,7	0,6	1,7	2,5	1,4	0,6	
Patient 5						Patient 6					
Fraktion	I	I B	II	III	IV	I	I B	II	III	IV	
	8,8	24,9	32,3	31,5	2,5	9,7	21,2	24,1	42,2	2,7	
	9,1	18,4	32,9	36,5	3,1	8,0	15,8	24,0	47,5	1,1	
	9,3	19,0	33,0	35,6	3,1	8,5	19,0	15,6	50,8	0,1	
	8,8	17,5	35,6	34,9	3,2	5,0	16,1	15,4	59,5	4,0	
	10,2	24,4	24,0	39,0	2,4	12,5	18,7	29,9	33,8	5,1	
	11,0	25,0	21,4	39,8	2,3	11,1	23,8	30,0	33,2	1,8	
$\bar{x}$	9,5	21,5	29,9	36,2	2,8	9,2	19,1	23,2	44,4	4,1	
S	0,9	3,6	5,7	3,0	0,4	2,6	3,1	6,5	10,2	1,6	
$S_{\bar{x}}$	0,4	1,5	2,3	1,2	0,2	1,1	1,3	2,6	4,2	0,7	

Tabelle 4:

Meßfehlergröße (s) für die einzelnen Fraktionen bei den Wiederholungsbestimmungen

Fraktion	Meßfehler (%)	Metabolit
I	2,3	polare Metaboliten
I B	4,9	3 α -und 3 β -Androstandiol
II	5,6	Testosteron
III	6,6	5 α -Dihydrotestosteron
IV	1,3	Androstendion

Tabelle 5:

5 α -Dihydrotestosteron-Bildung bei Inkubation von 11 Prostataadenomen mit Progesteron (Angabe in Prozent der wiederaufgefundenen Aktivität)

Gruppe 1: kein Progesteron

Gruppe 2: $3,18 \times 10^{-8}$ Mol/l Progesteron

Gruppe 3: $1,59 \times 10^{-7}$ Mol/l Progesteron

Patient-Nr. \ Gruppe	1	2	3
7	51,8	11,6	7,5
8	39,0	8,1	12,7
9	38,1	7,7	6,7
10	46,0	9,7	10,3
11	45,3	11,7	14,8
12	45,7	13,9	9,1
13	45,6	7,8	7,7
14	38,6	9,4	15,6
15	26,1	10,4	11,3
16	42,2	6,7	7,1
17	42,7	21,9	8,6
$\bar{x}$	41,9	10,0	10,1
S	6,6	2,3	3,1
$S_{\bar{x}}$	2,0	0,7	0,9

Zusatz um Inkubationsmedium wieder. Die Ergebnisse zeigen, daß die Zugabe von Progesteron zu einer erheblichen Verminderung der 5 α -Dihydrotestosteronbildung führt, die nurmehr 1/4 der sonst zu beobachtenden Werte beträgt. Auffallend ist, daß sich die Erhöhung der Progesteronkonzentration nicht auf den Stoffwechsel auswirkte. Dies könnte einmal an der Kapazität der Meßmethode liegen, welche auf derart geringe Konzentrationsänderungen nicht anspricht. Zum anderen könnte das Ausbleiben einer Reaktion auf die Erhöhung der Progesteronkonzentration durch die schon bei der geringen Konzentration vorhandene maximale Suppression der 5 α -Dihydrotestosteronneubildung bedingt sein. Klarheit darüber müßte durch weitere Untersuchungen mit größeren Konzentrationsunterschieden des Progesterons geschaffen werden.

Die Varianzanalyse der gefundenen Meßwerte ist in Tabelle 6 wiedergegeben:

Tabelle 6:

Varianzanalyse der Progesteron-Inkubation (Meßwerte aus Tab. 5)

Beteiligte Einflußgrößen	Anzahl der Freiheits- grade	Mittleres Abweichungs- quadrat	F
1. Adenom	10	19,2	-
2. Inkubationsbe- dingungen	2	3723,2	188,4
Rest	20	19,8	-
Total	32		

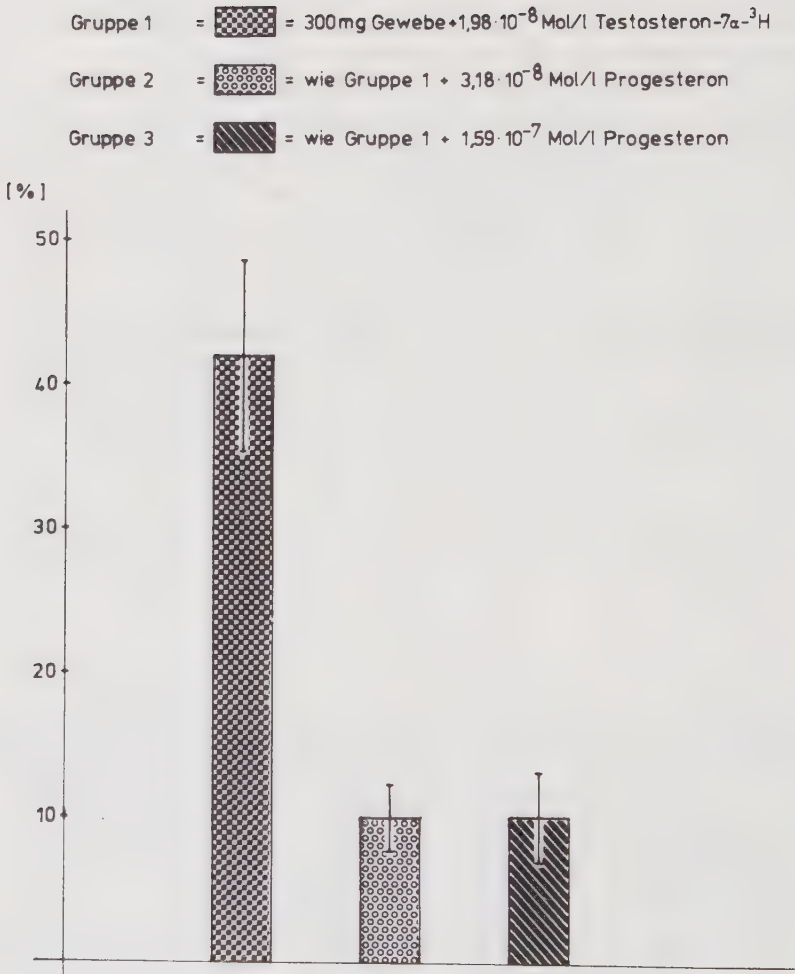


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung bei Inkubation von 11 Prostataadenomen mit oder ohne Zusatz von Progesteron
Angabe der 5α -Dihydrotestosteronbildung in Prozent der wieder-
aufgefundenen Radioaktivität
(Meßwerte, siehe Tabelle 5)

D DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Inkubation von Prostataadenomgewebe mit Testosteron qualitativ gesehen zur Bildung eines ähnlichen Metabolitenmusters führt, unabhängig davon, ob Gewebe von verschiedenen Stellen innerhalb eines Adenoms (Wiederholungsinkubationen der Adenome 1 - 6) oder von verschiedenen Adenomen zur Verarbeitung herangezogen wird.

Vergleicht man jedoch die quantitativen Ergebnisse der Wiederholungsinkubationen der Adenome 1 - 6, so zeigt sich, daß die Mittelwerte für die einzelnen Fraktionen eines Adenoms (Tab. 3) oder die Mittelwerte für die einzelnen Fraktionen von mehreren Adenomen (10,1 % polare Metaboliten = Fraktion I von Adenom 1 - 6; 18,5 % Androstandiol = Fraktion I B; 24,8 % unverändertes Testosteron = Fraktion II; 42,7 % 5 α -Dihydrotestosteron = Fraktion III; 3,4 % Androstendion = Fraktion IV) zum Teil erheblich von den Einzelmeßwerten abweichen.

Damit wird deutlich, daß bei der Interpretation der quantitativen Ergebnisse von Einzelinkubationswerten große Zurückhaltung geboten ist, da sich die einzelnen Adenome bei guter Übereinstimmung der qualitativen Stoffwechselvorgänge offensichtlich in Bezug auf ihre Stoffwechselaktivität stark voneinander unterscheiden können.

Obwohl das Progesteron als Muttersubstanz vieler Anti-Androgene gut bekannt ist (Dorfman, 1963 b; Neumann, 1971) und einige dieser Anti-Androgene auch schon klinisch erprobt wurden (Geller et al, 1965, 1967; Klosterhalfen, 1966; Hahn et al, 1968; Reichelt, 1970), sind die Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus dieses Hormons auf den Stoffwechsel des menschlichen Prostataadenoms bisher nur sehr spärlich.

Lediglich die Arbeiten von Tveter et al (1968), Stern et al (1971) und Orestano (1972) konnten von einer Verminderung der 5 α -Dihydrotestosteronbildung durch Progesteron in der ven-

tralen Prostata und Samenblase der Ratte bzw. im menschlichen Prostataadenom berichten.

Die von Orestano (1972) verwendeten Progesteron-Konzentrationen lagen dabei um ein bis zwei Zehnerpotenzen höher als in dieser Studie. Daß sich dennoch keine weitere Reduzierung des gebildeten 5 α -Dihydrotestosteronanteils erzielen ließ, deutet darauf hin, daß sich die verwendeten Dosierungen im Bereich der maximalen Suppression der 5 α -Dihydrotestosteron-Bildung bewegen.

Wie läßt sich die erzielte Wirkung des Progesterons auf die Umwandlung von Testosteron in 5 α -Dihydrotestosteron erklären? Acevedo et al (1965 a) fanden bei der Inkubation von menschlichem Prostataadenomgewebe, daß Progesteron als Substrat für die 5 α -Reduktase dienen kann, indem es in 5 α -Dihydroprogesteron umgewandelt wird. Möglicherweise läßt sich die Wirkung des Progesteron dadurch erklären, daß beide Hormone, Testosteron und Progesteron um die 5 α -Reduktase konkurrieren. Da bisher noch keine Erklärung für die Akkumulation von 5 α -Dihydrotestosteron im menschlichen Prostataadenomgewebe vorhanden ist, eine gesteigerte Aktivität der 5 α -Reduktase nach den Untersuchungen von Siiteri et al (1970) jedoch ausscheidet, könnte das Absinken des Progesteronspiegels im Prostataadenomgewebe zu einer vermehrten Umwandlung von Testosteron in 5 α -Dihydrotestosteron führen. Da bisher nur Mitteilungen über die metabolische Clearance Rate von Progesteron bei jungen Männern vorliegen (Little et al, 1966), könnte eine Untersuchung dieses Parameters bei Patienten mit Prostatahyperplasie Aufschluß darüber geben, ob es bei dem Krankheitsbild zu einem Absinken der Progesteronkonzentration im Plasma und damit auch im Gewebe kommt. Dies könnte zusätzlich durch die Messung der endogenen Progesteronkonzentration im Prostataadenomgewebe untersucht werden.

Hinsichtlich der Wirkung des Progesterons auf die Bindung von 5 α -Dihydrotestosteron an die zellulären Rezeptoren liegen bisher nur Arbeiten über die Verhältnisse in der ventralen Prostata der Ratte vor (Liao et al, 1968; Baulieu et

al, 1970). Zwar kann nach Angaben dieser Autoren das Progesteron eine Abnahme der Bindung hervorrufen, ist dabei allerdings dem bislang potentesten Anti-Androgen Cyproteronacetat^R unterlegen. Cyproteronacetat^R ist seinerseits nicht in der Lage, die Umwandlung von Testosteron in 5 α -Dihydrotestosteron zu beeinflussen (Walsh et al, 1971), was für Progesteron in dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte.

Schließlich ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung von Sundsfjord et al (1971) sehr interessant. Die Autoren stellten fest, daß es bereits nach Verabreichung von 100 mg Progesteron für 9 Tage bei jungen Männern zu einer hoch signifikanten Senkung des Testosteron-Plasmaspiegels und der ICSH-Werte kam. Dabei war keinerlei Veränderung in der Potenz und der Libido zu verzeichnen, wie sie bei Verabreichung von Oestrogenen und Anti-Androgenen (z.B. Cyproteronacetat^R) nachgewiesen wird (Neumann, 1971).

Somit könnte Progesteron nach weiteren Untersuchungen, wie sie eben genannt wurden, möglicherweise eines Tages einen Beitrag zur kausalen Therapie des Prostataadenoms leisten.

ZUSAMMENFASSUNG:

An insgesamt 17 menschlichen Prostataadenomen wurde der Stoffwechsel von Testosteron-7 α -H³ in vitro untersucht.

6 Prostataadenome dienten zur Bestimmung des Meßfehlers der Methode. Er lag für Fraktion I (polare Metaboliten: 10,1 % der wiedergefundenen Aktivität nach 2 Stunden Inkubation) bei 2,3 % (der wiederaufgefundenen Aktivität), für Fraktion I B (3 α - und 3 β -Androstadiol: 18,9 %) bei 4,9 %, für Fraktion II (nicht metabolisiertes Testosteron: 24,8 %) bei 5,6 %, für Fraktion III (5 α -Dihydrotestosteron: 42,7 %) bei 6,6 % und für Fraktion IV (Androstendion: 3,4 %) bei 1,3 %. Wie auch von anderen Autoren bereits mitgeteilt wurde, ist 5 α -Dihydrotestosteron als Hauptmetabolit des Testosteron im Prostataadenom anzusehen.

Die Untersuchung von weiteren 11 Prostataadenomen diente der Klärung der Frage, ob sich durch Zusatz von Progesteron zum Inkubationsmedium der Stoffwechsel von Testosteron im Prostataadenom qualitativ oder quantitativ verändern läßt. Während sich eine qualitative Änderung nicht nachweisen ließ, konnte gezeigt werden, daß die Bildung von 5 α -Dihydrotestosteron bei Zusatz von $3,18 \times 10^{-8}$ Mol/l Progesteron von 41,9 % (ohne Progesteronzusatz) auf 10,0 % gesenkt werden kann. Eine Erhöhung der Progesteronkonzentration führte nicht zu einer weiteren Senkung der 5 α -Dihydrotestosteronbildung.

Anhand der bisherigen Literatur wird auf die Bedeutung des 5 α -Dihydrotestosterons bei der Entstehung des Prostataadenoms hingewiesen und die experimentellen Befunde in diesem Zusammenhang diskutiert.

F LITERATURVERZEICHNIS

- AAKVAAG, A.,
K.B. EIK-NES Biosynthesis and Secretion in Vivo of
Ovarian Steroids in the Canine
In: The Gonads (K.W. McKerns, ed.).
New York 1969, 93 - 118
- ADRION, W. Ein Beitrag zur Ätiologie der Prostata-
hypertrophie
Beitr Path Anat 70, 179 - 202 (1922)
- ALIAPOULIOS, M.A.,
et al Metabolism of (4-¹⁴C) Testosterone by
Human and Canine Prostate
Biochem J 98, 15 P - 16 P (1965)
- ANDERSON, W.A.D. Pathology, 5. Aufl, St. Louis (Miss.),
1966
- ANDREWS, G.S. The Histology of the Human Foetal and
Prepubertal Prostates
J Anat 85, 44 - 54 (1951)
- ACEVEDO, H.F.,
J.W. GOLDZIEHER The Metabolism of (4-¹⁴C) Progesterone
by Hypertrophic and Carcinomatous Human
Prostate Tissue
Biochim Biophys Acta 111, 294 - 298
(1965 a)
- ACEVEDO, H.F.,
J.W. GOLDZIEHER Further Studies on the Metabolism of
4-(4-¹⁴C) Androstene-3,17-dione by
Normal and Pathological Human Prostate
Tissue
Biochim Biophys Acta 97, 564 - 570
(1965 b)
- ACEVEDO, H.F.,
J.W. GOLDZIEHER The Metabolism of (¹⁴C) Estrone by
Hypertrophic and Carcinomatous Human
Prostate Tissue
Biochim Biophys Acta 97, 571 - 578
(1965 c)

- ACEVEDO, H.F.,
J.W. GOLDZIEHER
The Metabolism of (4-¹⁴C) 4-Androstene-3,
17-dione by Normal Human Prostate Tissue
Biochim Biophys Acta 82, 118 - 121 (1964)
- AXELROD, L.R.,
et al
Definitive Identification of Microquantities
of Radioactive Steroids by Recrystallization
to Constant Specific Activity
Acta Endocrinologica Suppl 99, 7 - 77
(1965)
- BAULIEU, E.E.,
P. ROBEL
Testosterone Metabolites: Their Receptors,
Metabolism and Action in Rat Ventral Prostate
In: Some Aspects of the Aetiology & Bio-
chemistry of Prostatic Cancer
(K.Griffiths, C.G.Pierrepont, eds.)
Cardiff 1970, 74 - 81
- BECKER, H.,
et al
Testosterone Metabolism in Human Prostatic
Tissue and Blood in Patients with BPH
Acta Endocrinologica Suppl 152, 28 (1971)
- BERTHOLD, A.A.
Transplantation der Hoden
Arch Anat Physiol Wiss Med 16, 42 - 56 (1849)
- BREUER, H.,
L. NOCKE,
I. PECHTHOLD
Stoffwechsel von Testosteron in normalen
und neoplastischen Geweben des Menschen
Z f Vitaminforsch 10, 106 - 115 (1959)
- BRODY, H.,
S.F. GOLDMAN
Metaplasia of the Epithelium of the
Prostate Glands, Utricle and Urethra
of the Foetus and Newborn Infant
Arch Path (Chicago) 29, 494 - 504 (1940)
- BROWN, J.,
N. BRUCHOVSKY
A Mechanism of Androgen Control Demonstrated
in Human Skin
Clin Res 19, 770 (1971)

- BRUCHOVSKY, N.,
J.D. WILSON The Conversion of Testosterone to 5 -
Dihydrotestosterone (5 α -Androstan-17 β -
ol-3-one) by Rat Prostate in Vivo and in Vitro
J Biol Chem 243, 2012 - 2021 (1968 a)
- BRUCHOVSKY, N.,
J.D. WILSON The Intranuclear Binding of Testosterone
and Dihydrotestosterone by Rat Prostate
J Biol Chem 243, 5953 - 5960 (1968 b)
- CAVALLERO, C. Relative Effectiveness of Various Steroids
in an Androgen Assay Using the Exorbital
Lacrimal Gland of the Castrated Rat. I.
Delta ⁴-3-Ketones and Delta ⁵-3 β -Hydroxy-
steroids
Acta Endocrinologica 55, 119 - 130 (1967 a)
- CAVALLERO, C. Relative Effectiveness of Various Steroids
in an Androgen Assay Using the Exorbital
Gland of the Castrated Rat. II. C₁₉-Steroids
of the 5 α -Androstane Series
Acta Endocrinologica 55, 131 - 135 (1967 b)
- CHAMBERLAIN, J.,
N. JAGARINEC,
P. OFNER Catabolism of (4-¹⁴C) Testosterone by
Subcellular Fractions of Human Prostate
Biochem J 99, 610 - 616 (1966 a)
- CHAMBERLAIN, J.,
N. JAGARINEC,
P. OFNER Metabolism of (4-¹⁴C) Testosterone by
Microsomal Preparations of Benign Hypertrophic
Human Prostate (BHP)
Excerpta Med Intern Congr Ser No 111,
Abstr. No 490 (1966 b)
- CHATFIELD, J.N., jr.
J.D. WILSON Intranuclear Localisation of Testosterone-
1,2-³H in Rat Prostate
Clin Res 14, 61 (1966)

- CHRISTENSEN, A.K., The Correlation of Fine Structure and
S.W. GILLIM Function in Steroid-Secreting Cells,
 with Emphasis on those of the Gonads
 In: The Gonads (K.W. McKerns, ed.)
 New York, 1969, 415 - 488
- CORVOL, P.L., Physical Properties and Binding Capacity of
et al Testosterone-Estradiol-Binding Globulin in
 Human Plasma, Determined by Polyacrylamide
 Gel Elektrophoresis
 J Biol Chem 246, 3435 - 3443 (1971)
- DAVID, P.S., Activités enzymatiques dans l'adénome
J. NEVEU, prostatique humain
B. et G.DASTUGUE Ann Biol Clin 18, 303 - 306 (1960)
- DEMING, C.L., The Anatomical Origin of Benign Prostatic
J.S. WOLF Enlargement
 J Urol 42, 566 - 580 (1939)
- DEMISCH, K., Subcellular Distribution of Testosterone
et al Metabolites after Perfusion of Isolated
 Livers of Guinea Pigs
 Acta Endocrinologica 62, 147 - 152 (1969)
- DORFMAN, R.I., Androgen Biosynthesis and Related Studies
E. PORCHIELLI, Rec Prog Horm Res 14, 251 - 267 (1963 a)
M. GUT
- DORFMAN, R.I. Antiandrogens
 Nat Cancer Inst Monogr 12, 161 - 179 (1963 b)
- EL-ATTAR, T., The Initial Metabolism of (4-¹⁴C)
W. DIRSCHERL, Testosterone in Rat III. The Sequence of
K.O. MOSEBACH Appearance of Testosterone Metabolites
 in the Liver
 Acta Endocrinologica 45, 527 - 534 (1969)

- EL-ATTAR, T. Early Metabolism in Vivo of (4-¹⁴C)
Androst-4-ene-3,17-dione in Rat Liver
Biochem Biophys Acta 111, 299 - 305 (1965)
- EL-ATTAR, T.,
K.O. MOSEBACH,
W. DIRSCHERL The Initial Metabolism of (4-¹⁴C)
Testosterone in the Rat II. In Liver,
Blood Plasma, Seminal Vesicle and
Ventral Prostate
Acta Endocrinologica 45, 437 - 446 (1964)
- ENGEL, L.L.,
P. CARTER Partition Coefficients
In: Physical Properties of Steroid Hormones
(L.L. Engel, ed.).
New York, 1963, 12 - 36
- FARNSWORTH, W.E. Uptake of Plasma Androgens by Human
Benign Hypertrophic Prostate
Invest Urol 6, 367 - 372 (1971)
- FARNSWORTH, W.E. Metabolism of 19-Nortestosterone by Human
Prostate
Steroids 8, 825 - 844 (1966)
- FARNSWORTH, W.E. 10-Demethylation of Testosterone by
Human Prostate, in Vitro
Steroids 6, 519 - 530 (1965)
- FARNSWORTH, W.E.,
J.R. BROWN Testosterone Metabolism in the Prostate
Nat Cancer Inst Monogr 12, 323 - 329 (1963)
- FARNSWORTH, W.E.,
J.R. BROWN Metabolism of Testosterone by the Human
Prostate
JAMA 183, 436 - 439 (1962)
- FAZEKAS, A.G.,
A. LANTHIER Metabolism of Androgens by Isolated
Human Beard Hair Follicles
Steroids 18, 367 - 379 (1971)

- FOREST, M.G.,
M.A. RIVAROLA,
C.J. MIGEON
Percentage Binding of Testosterone,
Androstendione and Dehydroisoandro-
sterone in Human Plasma
Steroids 12, 323 - 343 (1968)
- FRANKS, L.M.
Benign Nodular Hyperplasia of the Prostate:
A Review
Ann Roy Coll Surg Engl 14, 92 - 106 (1954)
- GELLER, J.,
et al
Effect of Progestational Agents on Gonadal
and Adrenal Cortical Function in Patients
with BPH and Carcinoma of the Prostate
J Clin Endocr 27, 556 - 560 (1967)
- GELLER, J.,
et al
Treatment of BPH with Hydrox./progesterone
Caproate; Effect on Clinical Symptoms,
Morphology, and Endocrine Function
JAMA 193, 121 - 128 (1965)
- GLOYNA, R.E.,
P.K. SIITERI,
J.D. WILSON
Dihydrotestosterone in Prostatic Hyper-
trophy. II. The Formation and Content
of Dihydrotestosterone in the Hyper-
trophic Canine Prostate and the Effect
of Dihydrotestosterone on Prostate
Growth in the Dog
J Clin Invest 49, 1746 - 1753 (1970)
- GLOYNA, R.E.,
J.D. WILSON
A Comparative Study of the Conversion
of Testosterone to 17β -Hydroxy- 5α -
Androstan-3-one (DHT) by Prostate and
Epididymis
J Clin Endocrin 29, 970 - 977 (1969)
- GOMEZ, E.C.,
S.L. HSIA
In Vitro Metabolism of Testosterone- 4 - ^{14}C
and Delta 4 -Androstene-3,17-dione- 4 - ^{14}C
in Human Skin
Biochemistry 7, 24 - 32 (1968)

- GURPIDE, E.,
M. WELCH
Dynamics of Uptake of Oestrogens and Androgens
by Human Endometrium
Application of a Double Isotope Perfusion
Technique
J Biol Chem 244, 5159 - 5169 (1969)
- GUSTAFSSON, J.A.,
B.P. LISBOA
Studies on the Metabolism of C₁₉-Steroids
in Rat Liver. 6. Hydroxylation of 4-Andro-
stene-3, 17-dione in Rat Liver Microsomes
Acta Endocrinologica 65, 84 - 94 (1970)
- HAHN, J.D.,
F. NEUMAN,
R.von BERNSWORDT-
WALLRABE
Tierexperimentelle Untersuchungen mit 19-Nor-
17 α -Hydroxyprogesteronacepronat im Hinblick
auf eine mögliche therapeutische Anwendung
bei der Prostatahypertrophie
Urologe 7, 208 - 214 (1968)
- HALBAN, J.
Schwangerschaftsreaktionen der foetalen Organe
und ihre puerperale Involution
Z Geburtsh Gynaek 53, 191 - 231 (1904)
- HALL, P.F.
Endocrinology of the Testis
In: The Testis (A.D. Johnson, W.R. Gomes,
N.L. Vandemark, eds.)
New York, 1970, 1 - 71
- HANSSON, V.,
et al
Studies on the Interaction between Androgen
and Macromolecules in Male Accessory Sex
Organs of Rat and Man
J Ster Biochem 3, 427 - 439 (1972)
- HANSSON, V.,
et al
Androgenic Receptors in Human Benign
Nodular Prostatic Hyperplasia
Acta Endocrinologica 68, 79 - 88 (1971)

- HARDING, B.W.,
L.T. SAMUELS
The Uptake and Subcellular Distribution of C^{14} -labeled Steroid in Rat Ventral Prostate Following in Vivo Administration of Testosterone- C^{14}
Endocrinology 70, 109 - 118 (1962)
- HAY, J.B.,
A.B. HODGINS
The Androgen Metabolism of Human Skin
J Endocrinol 51, xxiii - xxiv (1971)
- HORTON, R.,
J.F. TAIT
In Vivo Conversion of Dehydroepiandrosterone to Plasma Androstenedione and Testosterone in Man
J Clin Endocrin 27, 79 - 88 (1967)
- HORTON, R.,
J.F. TAIT
Androstendione Production and Interconversion Rates Measured in Peripheral Blood and Studies on the Sites of Its Conversion to Testosterone
J Clin Invest 45, 301 - 313 (1966)
- HUGGINS, C.,
K. MAINZER
Hormonal Influence on Mammary Tumors of the Rat. II. Retardation of Growth of a Transplanted Fibroadenoma in Intact Female Rats by Steroids of the Androstane Series
J Exp Med 105, 485 - 500 (1957)
- HUGGINS, C.
The Etiology of Benign Prostatic Hypertrophy
Bull N Y Acad Med 23, 696 - 702 (1947)
- HUGGINS, C.,
P.J. CLARK
Quantitative Studies on Prostatic Secretion. II. The Effect of Castration and of Estrogen Injection on the Normal and Hyperplastic Prostate Gland of Dog
J Exp Med 72, 747 - 761 (1940)
- HUNTER, J.
Observations on Certain Parts of Animal Economy. 2. Ausg, London 1792

- JACOBY, M. Hypertrophy of Prostate
Z Urol Chir 14, 6 - 37 (1923)
- JENSEN, E.V.,
et al A Two Step Mechanism for the Interaction
of Estradiol with Rat Uterus
Proc US Nat Acad Sci 59, 632 - 638 (1968)
- JORS, L. Über die Hypertrophie des sogenannten
mittleren Lappens der Prostata
Virchows arch Path Anat 135, 224 - 247 (1894)
- JUNG, I.,
E.E. BAULIEU Neo-Nuclear Androgen Receptor in Rat
Ventral Prostate
Biochemie 53, 807 - 817 (1971)
- KELCH, R.P.,
U.B. LINDHOLM,
R.B. JAFFE Testosterone Metabolism in Target Tissues:
2. Human Fetal and Adult Reproductive
Tissues, Perineal Skin and Skelatal Muscle
J Clin Endocrin 32, 449 - 461 (1971)
- KENT, J.R.,
A.B. ACONE Plasma Testosterone Levels and Aging in Males,
Proceedings of the Second Symposium on
Steroid Hormones: "Androgens in Normal and
Pathological Conditions".
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1966,
31 - 35
- KLOSTERHALFEN, H. Behandlung der Prostatahypertrophie mit
Hydroxyprogesteroncapronat
D M W 91, 2138 (1966)
- KNAPSTEIN, P.,
et al Metabolism of ¹⁴C-Testosterone and ³H-
Testosterone-³⁵S-Sulphate in Human Liver
in Vivo
Acta Endocrinologica Suppl 152, 117 (1971)

- LASNITZKI, I. The Rat Prostate Gland in Organ Culture
In: "Some Aspects of the Aetiology and
Biochemistry of Prostatic Cancer"
(K.Griffiths, C.G. Pierrepoint, eds.)
Cardiff, 1970, 68 - 73
- LEE, O.A., Testosterone Binding by Human Serum Proteins
K.F. STOA Acta Endocrinologica Suppl 155, 105 (1971)
- LIAO, S., Receptor Proteins for Androgens and the
S. FANG Mode of Action of Androgens on Gene
Transscription in Ventral Prostate
Vitamines and Hormones 27, 17 - 90 (1969)
- LITTLE, B., Progesteron Clearence in Non-Pregnant
et al and Pregnant Subjects
Excerpta Med Intern Congr Ser 111, 240 (1966)
- LOESCHKE, A. Über das Wesen und Entstehung der Prostata-
hypertrophie mit Demonstrationen
Münchner Med Wschr 67, 302 - 313 (1920)
- LOWSLEY, O.S. The Development of the Human Prostate
Gland with Reference to the Development
of other Structures at the Neck of the
Urinary Bladder
Amer J Anat 13, 299 - 349 (1912)
- MABIN, T.A., The Interconversion of Oestrone and
M.J. McMAHON, Oestradiol by Human Endometrium and
G.H. THOMAS Human Benign Prostatic Hyperplasia an
Organ Culture
Biochem J 118, 8 P (1970)
- MAINWARING, W.I.P. Androgen Receptors
In: Some Aspects of the Aetiology &
Biochemistry of Prostatic Cancer
(K.Griffiths, C.G. Pierrepoint, eds.)
Cardiff 1970, 109 - 114

- MARTIN, C.R. Influence of Thymectomy on Growth of Secondary Reproductive Structures in Rats
Amer J Physiol 206, 193 - 197 (1964)
- MARTIN, F.M.,
C.P. LIDDY,
M.E. BEARY Metabolism in Vitro of (4-¹⁴C) 4-Androstene-3,17-dione by Subcellular Fractions Isolated from Livers of Normal and Carbon Tetrachloride-Poisoned Rats
Biochem J 125, 116 P (1971)
- MAUVAIS-JARVIS, P.,
H.H. FLOCH,
J.-P. BEROVICI Studies on Testosterone Metabolism in Human Subjects with Normal and Pathological Sexual Differentiation
J Clin Endocr 28, 460 - 471 (1968)
- McNEAL, J.E. Age-related Changes in Prostatic Epithelium Associated with Carcinoma
In: Some Aspects of the Aetiology & Biochemistry of Prostatic Cancer
(K. Griffiths, C.G. Pierrepont, eds.)
Cardiff, 1970, 23 - 32
- MERCIER, C. Specificity of a Plasma Testosterone-Binding Globulin
Excerpta Med Intern Congr Ser 111, 494 (1966)
- MONOD, J.,
J.-P. CHANGEUX,
F. JACOB Allosteric Proteins and Cellular Control System
J Mol Biol 6, 306 - 329 (1963)
- MOORE, R.A. Benign Hypertrophy and Carcinoma of the Prostate
In: Endocrinology of Neoplastic Disease
(G.H. Twombly, G.T. Pack, eds.) New York
1947, 194 - 219
- MOORE, R.A. The Histology of the Newborn and Prepuberal Prostate Gland
Anat Rec 66, 1 - 9 (1936)

- MOORE, R.J.,
J.D. WILSON
Localisation of the Reduced Nicotinamide
Adenine Dinucleotide Phosphat:
Delta⁴-3-Ketosteroid-5 α -Oxidoreductase
in the Nuclear Membrane of the Rat
Ventral Prostate
J Biol Chem 247, 958 - 967 (1972)
- MORER-FARGAŞ, F.,
H. NOWAKOWSKI
Die Testosteronausscheidung im Harn
bei männlichen Individuen
Acta Endocrinologica 49, 443 - 452 (1965)
- MOTZ, B.,
P. PERARNEAU
Contribution à l'étude de l'évolution
de l'hypertrophie de la prostate
Ann Mal Org Gén-Urin 2, 1521 - 1548 (1905)
- MUENTZING, J.,
T. NILSSON
Enzyme Activity and Distribution in the
Hyperplastic and Cancerous Human Prostate
Scand J Nephrol Urol 6, 107 - 111 (1972)
- NEUMANN, F.,
E. STEINBECK
Antiandrogene. Tierexperimentelle Grund-
lagen und klinische Anwendungsmöglichkeiten
Internist 12, 198 - 205 (1971)
- OFNER, P.,
et al
Androgen Metabolism in the Human Prostate
In: Some Aspects of the Aetiology & Bio-
chemistry of Prostatic Cancer
(K. Griffiths, C.G. Pierrepont, eds.)
Cardiff 1970, 55 - 62
- OFNER, P.
Effects and Metabolism of Hormones in
Normal and Neoplastic Prostate Tissue
Vitamines and Hormones 26, 237 - 291 (1968)
- OFNER, P.,
et al
A Comparison of Some Biological Characteristics
of Delta¹- and Delta⁴-Ketosteroids of
the Androstane Series
Endocrinology 70, 149 - 158 (1962)

- OFNER, P.,
et al Identification of 17β -Hydroxy-(4- ^{14}C)
Androst-1-ene-3-one of (4- ^{14}C) Testosterone
with Human Prostatic Tissue
Biochem J 66, 53 P (1957)
- ORESTANO, F. In Vitro Untersuchungen über den Testoste-
ron-Metabolismus im Prostataadenom und
-Carcinomgewebe. Einfluß von Oestradiol-
 17β oder Progesteron auf die Konversion
von Testosteron in Dihydrotestosteron
Med Habil Schr Mainz, 1972
- PAPIN, E.,
H. VERLIAC Etudes sur les tumeurs uretro-prostatiques
Arch Urol Clinique Necker 2, 425 - 567 (1919)
- PEARLMAN, W.H.,
M.R.I. PEARLMAN The Metabolism in Vivo of Delta⁴- Androstene-
3,17-dione-7 α - ^3H ; its Localisation in the
Ventral Prostate and other Tissues of the
Rat
J Biol Chem 236, 1321 - 1327 (1961)
- PIKE, A.,
et al Testosterone Metabolism in Vivo by
Human Prostatic Tissue
Biochem J 120, 443 - 445 (1970)
- PRICE, D. Comparative Aspects of Development and
Structure in the Prostate
Nat Cancer Inst Monogr 12, 1 - 17 (1962)
- REICHEL, H. Gestagene - eine wirksame konservative
Behandlung der sogenannten Prostatahyper-
trophie?
Wien Med Wschr 120, 792 - 795 (1970)
- ROSENFELD, R.L. Plasma Testosterone Binding Globulin
and Indexes of the Concentration of
Unbound Plasma Androgens in Normal and
Hirsute Subjects
J Clin Endocrin 32, 717 - 728 (1971)

- SAUNDERS, F.J. Some Aspects of Relation of Structure
of Steroids to their Prostate-Stimulating
Effects
Nat Cancer Inst Monogr 12, 139 - 158 (1963)
- SEGALOFF, A. The Enhanced Local Androgenic Activity
of 19-Nor-Steroids and Stabilization of
their Structure by 7 α - and 17 α -Methyl-
Substituents to Highly Potent Androgens
by any Route of Administration
Steroids 1, 299 - 315 (1963)
- SIITERI, P.K.,
J.D. WILSON Dihydrotestosterone in Prostatic Hypertrophy
I. The Formation and Content of Dihydro-
testosterone in the Hypertrophic Prostate
of Man
J Clin Invest 49, 1737 - 1745 (1970)
- SULIMOVICI, S.I.,
G.S. BOYD The Cholesterol-Side-Chain-Cleavage
Enzymes in Steroid Hormone-Producing Tissues
Vitamines and Hormones 27, 199 - 234 (1969)
- SUNDSFJORD, J.A.,
A. AAKVAAG,
N. NORMAN Reduced Plasma Testosterone and LH in
Young Men During Progesterone Administration
J Reprod Fert 26, 263 - 265 (1971)
- SWYER, G.J.M. Post-Natal Growth Changes in the Human
Prostate
J Anat 78, 130 - 153 (1944)
- SCHLACHTA, J. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie
der Prostata und der Mamma des Neugeborenen
Arch mikr Anat 64, 405 - 483 (1904)
- STERN, J.M.,
A.J. EISENFELD Distribution and Metabolism of ^3H -Testosterone
in Castrated Male Rats; Effect of Cyproterone,
Progesterone and unlabeled Testosterone
Endocrinology 88, 1117 - 1125 (1971)

- TAMAOKI, B.,
H. INANO,
H. NAKANO
In Vitro Synthesis and Conversion of Androgens
in Testicular Tissue
In: The Gonads (K.W. McKerns, ed)
New York 1969, 547 - 613
- TANDLER, J.,
O. ZUCKERKANDL
Studien zur Anatomie und Klinik der Prostata-
hypertrophie
Berlin 1922
- TAUSK, M.
Pharmakologie der Hormone
Stuttgart 1970, 49
- TVETER, K.J.,
A. AAKVAAG
Uptake and Metabolism in Vivo of
Testosterone-1,2-³H by Accessory Sex
Organs of Male Rats; Influence of Some
Hormonal Compounds
Endocrinology 85, 683 - 689 (1969)
- UNHJEM, O.,
K.J. TVETER,
A. AAKVAAG
Preliminary Characterization of an Androgen-
Macromolecular Complex from the Rat
Ventral Prostate
Acta Endocrinologica 62, 153 - 164 (1969)
- VAN de WIELE,
et al
Studies on the Secretion and Interconversion
of the Androgens
Rec prog Horm Res 14, 275 - 305 (1963)
- VERMEULEN, A.,
T. STOICA,
L. VERDONCK
The Apparent Free Testosterone Concentration,
and Index of Androgenicity
J Clin Endocrin 32, 759 - 767 (1971)
- WALSH, P.C.,
S.G. KORENMAN
Mechanism of Androgenic Action:
Effect of a Specific Intracellular
Inhibitor
J Urol 105, 850 - 857 (1971)

Hiermit danke ich Herrn Prof. Orestano für die Überlassung der Dissertation und seine Ratschläge und Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Fräulein H. Kuhlmann, die mich in die Technik der Gewebeverarbeitung und Auswertung der Versuche einführte, möchte ich an dieser Stelle danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Berger vom Institut für Statistik und Dokumentation für seine Hilfe bei der Aufstellung der statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Am 7. 8. 1947 wurde ich als Sohn des Maschinenbauingenieurs Max Klose und seiner Frau Johanna, geb. Oertel, in Changchun/China geboren. Zusammen mit meinen drei Geschwistern wurde ich evangelisch erzogen.

Noch im Jahre 1947 kamen meine Eltern nach Deutschland, und ich besuchte in den Jahren 1954 bis 1958 in Kaiserslautern die Volksschule. Die ersten drei Klassen des Gymnasiums absolvierte ich in den Jahren 1958 bis 1961 in der Deutschen Schule in Teheran/Iran. Nach Kaiserslautern zurückgekehrt, legte ich am 20. 6. 1967 am Staatlich Neusprachlichen und Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Medizin, legte im Herbst 1968 das Vorphysikum, im Frühjahr 1970 das Physikum ab und beginne im Februar 1973 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Seit Oktober 1971 bin ich Doktorand an der Urologischen Klinik der Universität Mainz.

